Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluß von Apomorphin und Papaverin auf die Methylenblauentfärbung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster.

Vorgelegt von

Leopold Pennekamp
Zahnarzt aus Ahlen (Westf.)

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1934

Dekan: Professor Dr. Esch.
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. Haarmann
Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0228

Einleitung.

Aus der Reihe der Opiumalkaloide sind bereits verschiedene Alkaloide auf ihre Wirkung am intermediären Stoffwechsel untersucht worden (Osenberg, Morphin, Methylmorphin[1]), Lentzen, Thebain, Narkotin und Paracodin[2]), Natrup, Narcein, Dilaudid und Paramorphan[2]).)

Die Aufgabe der folgenden Arbeit war, die Beeinflussung der Dehydrierungsreaktionen durch Apomorphin und Papaverin zu untersuchen. Das Apomorphin macht außer seiner Wirkung am Brechcentrum eine Lähmung der quergestreiften Muskulatur, die allerdings im Wirkungsbilde am Warmblüter kaum in Erscheinung tritt, während es glatt muskuläre Organe vorwiegend erregt. Die Papaverinwirkung dagegen besteht in einer Erschlaffung aller glatten Muskeln. Es schließt sich also die Untersuchung dieser beiden Gifte an die Arbeiten über Muskelgifte an, von denen Curare und Veratrin von Weidekamp[2]), Coffein von Tetenberg[2]) geprüft worden sind. Zur Verwendung kamen die Präparate: Apomorphin. hydrochloricum und Papaverin. sulfuricum.

Die Versuchsmethodik braucht nicht beschrieben zu werden, weil sie allgemein bekannt ist.

Versuchsserie I.

Bei der Untersuchung von Giftwirkungen auf den Stoffwechsel überlebenden Gewebes ist vor allem das Verhalten des frischen Gewebes ohne Zusatz von Nährstoffen von Bedeutung. Wir erhalten so einen Überblick über die Abänderung des Gewebsstoffwechsels durch die zugesetzten Gifte. Über den feineren Mechanismus der Angriffsweise der geprüften Stoffe können wir dagegen keine näheren Aussagen machen, weil lediglich der Summationseffekt aller im Gewebe wirkenden Fermentreaktionen zur Beobachtung kommt. Es ist der Fall möglich, daß einzelne fermentative Vorgänge beschleunigt verlaufen, andere dagegen

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

[2]) Inaugural-Dissertationen noch nicht erschienen.

gehemmt werden. Je nach dem Überwiegen der einen oder der anderen Reaktionsweise tritt eine Gesamtwirkung in Erscheinung in einer Beschleunigung oder Verzögerung, in der die Methylenblauentfärbungszeit ihren Ausdruck findet.

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten			Papaverin Entfärbungszeiten in Minuten		
Kontrollversuch	28	40	66	31	34	32
1/10 000 000 000	40	60	70	32	34	32
1/1 000 000 000	27	42	50	30	37	35
1/100 000 000	27	45	56	33	38	37
1/10 000 000	51	75	82	33	38	38
1/1 000 000	55	77	88	34	38	37
1/100 000	68	80	90	36	42	45
1/10 000	80	80	93	41	48	51
1/1 000	96	89	108	53	56	58
Frischer Muskel	Ohne Zusatz					
Versuchstier: Frosch						

Die Wirkung des Papaverins besteht in einer mit der Concentration zunehmenden Hemmung der Dehydrierungen. Der hemmende Einfluß zeigt sich besonders bei den höheren Concentrationen von 1/100 000 aufwärts. In schwächeren Cocentrationen ist sie nur angedeutet.

Das Wirkungsbild des Apomorphins ist recht eigenartig. Bei der stärksten von uns verwandten Verdünnung von 1/10 000 000 000 tritt eine starke Hemmung auf, die bei der nächst höheren Concentration von 1/1 000 000 000 und 1/100 000 000 wieder verschwunden ist. Beim Hinaufgehen der Concentration setzt dann ganz plötzlich bei 1/10 000 000 eine ganz erhebliche Verminderung der Wasserstoffaktivierung ein, die bei den höchsten Gabengrößen enorme Werte erreicht.

Welche fermentativen Prozesse bei der Hemmung der Dehydrierung betroffen werden, läßt sich aus unseren Versuchen nicht entscheiden, da im frischen Gewebe eine ganze Fülle von verschiedenartigen Dehydrierungen nebeneinander verläuft.

Um einzelne Abbauvorgänge getrennt im frischen Gewebe zur Untersuchung zu bringen, muß man die Abbaubedingungen für diese Verbindungen möglichst günstig wählen. Man erreicht das durch Zusatz dieser Stoffe. Durch die Erhöhung der wirksamen Concentration wird der Abbau der zugesetzten Stoffe verbessert, andere Reaktionen werden gleichzeitig zurückgedrängt.

Versuchsserie II.

Zu den Versuchen der folgenden Versuchsserie wurde Natrium-Laktat zugesetzt, und so die Dehydrierung der Milchsäure ganz in den Vordergrund gerückt.

Wie aus den Versuchen der Tabelle II hervorgeht, ist das Wirkungsbild durch Laktatzusatz vollkommen verändert worden. Die Summe der Dehydrierungen im frischen Gewebe wird nur von stärkeren Gaben von Papaverin im stärkeren Umfange herabgesetzt. Ganz anders die Dehydrierung der Milchsäure, die als Wasserstoffdonator im Gewebe der Menge nach unter den Nährstoffen mit an erster Stelle steht. Papaverin schädigt die Milchsäuredehydrase bereits in den stärksten von uns verwandten Verdünnungen. Die Hemmung steigt mit der Concentration stark an. Die Wirksamkeit der Milchsäuredehydrase bei den höchsten Concentrationen beträgt nur noch einen Bruchteil der Fermentwirkung ohne Zusatz des Giftes.

Tabelle II.

Versuchs-ansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten					Papaverin		
Kontrollversuch	34	31	43	36	42	18	21	27
1/10 000 000 000	25	33	55	65	68	20	24	31
1/1 000 000 000	46	45	68	63	65	22	27	34
1/100 000 000	52	32	39	65	67	25	29	35
1/10 000 000	55	30	44	65	64	27	30	37
1/1 000 000	51	32	50	67	68	30	33	37
1/100 000	28	36	63	32	35	36	39	41
1/10 000	60	39	71	45	59	42	48	50
1/1 000	110	80	82	55	67	51	60	64
Frischer Muskel						Zusatz: Laktat		
Versuchstier: Frosch								

Anders verhält sich die Apomorphinwirkung. Auch hier ist wie in den Versuchen ohne Zusatz von Laktat der Kurvenverlauf recht auffallend. Die stärksten Verdünnungen verschlechtern bereits den Milchsäureabbau. Die Verzögerung der Milchsäuredehydrierung nimmt mit ansteigender Concentration nicht zu, sondern sogar ab bis zu einer Concentration von 1/100 000, wo überhaupt eine Giftwirkung nicht nachweisbar ist. Höhere Concentrationen hemmen stark. Beim Apomorphin haben wir für den Laktatabbau einen Indifferenzpunkt bei 1/100 000, für die Dehydrierungen der Summe der Gewebsdonatoren einen solchen bei 1/1 000 000 000 bis 1/100 000 000. Bei der Deydrierung der Milchsäure zeigt sich die merkwürdige Tatsache, daß sehr niedrige und sehr hohe Gaben von Apomorphin dieselbe Wirkung ausüben, während eine mittlere Concentration ohne Einfluß ist.

Versuchsserie III.

Der wichtigste Nährstoff für den Skelettmuskel ist das Glykogen. Für seinen Abbau sind eine ganze Reihe von fermentativen Vorgängen tätig, die jeder für sich getrennt durch Gifte verschieden beeinflußt werden können.

Die Glykogenabbauversuche sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Die Papaverinwirkung auf den Glykogenabbau deckt sich mit der auf den Laktatabbau: zunehmende Hemmung mit ansteigender Concentration. Die Apomorphinwirkung hingegen entspricht hier ungefähr dem Verhalten des frischen Muskels ohne Zusatz.

In beiden Fällen beobachten wir zunächst eine starke Verzögerung der Methylenblauentfärbung bei der schwächsten Concentration, bei stärkerer Dosierung (1/1 000 000 000) geht die Hemmung verloren. Von diesem Indifferenzpunkt aus setzt dann eine zunehmende Verschlechterung der Glykogenverwertung ein. Hervorzuheben ist, daß Concentrationen von 1/10 000 000 stärker hemmen als die höheren von 1/1 000 000. Das spricht dafür, daß bei verschiedenen Reaktionen einzelne Teilreaktionen eine concentrationwechselnde Empfindlichkeit haben.

Versuchsserie IV.

Im Gegensatz zum Skelettmuskel ist für den Herzmuskel die Glukose die Hauptenergiequelle. Herzmuskel ist deshalb für die Untersuchung des Glukoseabbaus besonders geeignet, während für die Untersuchung des Glykogenstoffwechsels die Skelettmuskulatur vorzuziehen ist.

Tabelle III.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten				Papaverin Entfärbungszeiten in Minuten		
Kontrollversuch	35	30	26	31	26	32	32
1/10 000 000 000	35	30	38	56	35	40	39
1/1 000 000 000	28	30	24	34	36	42	41
1/100 000 000	25	25	30	62	40	47	45
1/10 000 000	20	25	56	78	43	51	49
1/1 000 000	35	45	40	35	47	58	53
1/100 000	30	50	51	42	52	63	61
1/10 000	25	35	62	57	60	68	70
1/1 000	70	60	74	64	65	72	75
Frischer Muskel					Zusatz: Glykogen		
Versuchstier: Frosch							

Wie aus Tabelle IV zu entnehmen ist, läßt Papaverin den Glukoseabbau gänzlich unbeeinflußt. Auf die geringe Steigerung möchten wir nicht besonders hinweisen. Es zeigt sich hier also ein principieller Unterschied in der Giftempfindlichkeit der Abbauwege der beiden wichtigsten Kohlehydrate des Organismus.

Tabelle IV.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten			Papaverin Entfärbungszeiten in Minuten		
Kontrollversuch	29	27	30	30	37	34
1/10 000 000 000	30	30	32	28	31	30
1/1 000 000 000	38	40	41	30	29	32
1/100 000 000	45	48	49	29	32	31
1/10 000 000	56	61	58	30	30	31
1/1 000 000	62	68	67	31	30	30
1/100 000	31	32	38	30	29	32
1/10 000	45	50	49	29	28	31
1/1 000	60	70	61	30	32	32
Herzmuskel				Zusatz: Glukose		
Versuchstier: Kalb						

Wie beim Abbau der Milchsäure und des Glykogens zeigt die Wirkungskurve des Apomorphins einen recht merkwürdigen Verlauf. Der Kurvenverlauf ist wellenförmig. Es treten zwei Minima und zwei Maxima der Wirkungsstärke auf. Die Minima liegen bei einer sehr starken Verdünnung von 1/10 000 000 000 und der mittleren Concentration von 1/100 000, die Maxima der Hemmung bei 1/1 000 000 und 1/1 000. Dieser Wirkungsmechanismus des Apomorphins auf den Glukoseabbau wird verständlich, wenn wir bedenken, daß die Dehydrierung am intakten Glukosemolekül nicht einsetzt, sondern nach Sprengung des Hexosemoleküls in zwei Moleküle Triosen. Man kann sich leicht vorstellen, daß die Zwischenreaktionen eine ganz verschiedene Reaktionsempfindlichkeit dem Apomorphin gegenüber aufweisen.

Versuchsserie V.

Zu den Versuchen der folgenden Versuchsserie wurde Hirngewebe benutzt. Es wurde deshalb gewählt, weil die Glukoseabbauwege anders sind als bei Herzmuskelgewebe. Bekanntlich entstehen bei der Hirnglykolyse keine Phosphatester.

Tabelle V.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten			Papaverin		
Kontrollversuch	27	28	27	41	43	40
1/10 000 000 000	26	25	27	42	44	41
1/1 000 000 000	27	28	29	42	44	42
1/100 000 000	28	29	29	43	44	42
1/10 000 000	28	30	29	42	43	42
1/1 000 000	28	31	28	42	42	43
1/100 000	28	31	29	41	42	43
1/10 000	35	38	32	40	42	41
1/1 000	42	46	41	40	42	41
Gehirngewebe			Zusatz: Glukose			
Versuchstier: Kalb						

Tabelle V zeigt, daß das Papaverin den Glukoseabbau auch im Gehirn unbeeinflußt läßt. Das Gleiche gilt für die starken und und mittleren Verdünnungen. In höheren Concentrationen dagegen ruft das Apomorphin eine Hemmung hervor. Vergleicht man die Wirkungskurven des Apomorphins für den Glukose-

abbau des Herz- und Hirngewebes miteinander, so wird die verschiedene Giftempfindlichkeit der beiden Glukoseabbauwege besonders augenfällig. Besonders deutlich läßt sich das für die mittlere Concentration von 1/1 000 000 zeigen, bei der der Glukoseabbau im Herzgewebe um circa 60 % herabgesetzt ist, im Hirngewebe dagegen nicht gelitten hat.

Versuchsserie VI.

Tabelle VI.

Versuchsansätze	Apomorphin Enttärbungszeiten in Minuten			Papaverin		
Kontrollversuch	41	41	40	30	30	29
1/10 000 000 000	39	40	38	28	29	28
1/1 000 000 000	43	43	41	29	30	28
1/100 000 000	40	41	40	30	28	31
1/10 000 000	39	43	42	30	30	30
1/1 000 000	39	45	46	30	30	30
1/100 000	45	55	52	30	30	30
1/10 000	50	60	59	30	31	30
1/1 000	55	70	68	32	32	31
Ausgewaschener Muskel			Zusatz: Bernsteinsäure			
Versuchstier: Kaninchen						

Zu den Versuchen der letzten Versuchsserie kam mit Wasser extrahiertes Muskelgewebe zur Anwendung. Die Versuchsbedingungen liegen hier besonders übersichtlich, weil nur der Abbau der zugesetzten Verbindungen stattfinden kann, indem durch das Auswaschen alle im Gewebe praeformierten Brennstoffe entfernt sind. Es wurde zunächst die Dehydrierung der Bernsteinsäure verfolgt.

Wie beim Glukoseabbau ist auch hier das Papaverin ohne jegliche Einwirkung (Tabelle VI). Das Apomorphin dagegen führt in höheren Concentrationen zu einer Herabsetzung des Bernsteinsäure-dehydrierenden Fermentes.

Versuchsserie VII.

Auffallend ist die Wirkung der beiden untersuchten Gifte auf die Dehydrierung der Hexose-Diphosphorsäure, die aus der Tabelle VII zu entnehmen ist.

Tabelle VII.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten			Papaverin		
Kontrollversuch	22	26	27	25	30	28
1/10 000 000 000	25	28	30	36	41	39
1/1 000 000 000	28	30	31	32	36	35
1/100 000 000	30	37	40	32	34	33
1/10 000 000	38	40	45	30	31	33
1/1 000 000	62	55	53	28	31	31
1/100 000	62	61	64	26	28	30
1/10 000	85	84	81	26	30	29
1/1 000	89	92	96	26	27	26
Ausgewaschener Muskel	Zusatz: Hexose-Diphosphorsäure					
Versuchstier: Kaninchen						

Der Verlauf der Kurve ist bei den beiden Verbindungen genau umgekehrt. Beim Papaverin liegt das Maximum der Hemmung bei der stärksten Verdünnung, beim Apomorphin bei der stärksten Concentration. Apomorphin ist bei der schwächsten Concentration, Papaverin bei den höheren Concentrationen unwirksam. Die beim Apomorphin beobachteten Hemmungsgrade sind ungeheuer groß. Die Hemmung beträgt bereits bei einer Concentration von 1/10 000 000 40 %, bei 1/100 000 60 %, bei 1/1 000 nahezu 75 %. In welchen Zwischenreaktionen im Abbau die Apomorphinwirkung eingreift, läßt sich nicht sagen. Einige Tatsachen sprechen dafür, daß die Gewebsphosphortasen an der Hemmung beteiligt sind, da besonders die Abbauvorgänge — das gilt für das Glykogen und Glukose im Herzmuskel — die über die Phosphatester verlaufen, durch das Apomorphin besonders in Mitleidenschaft gezogen werden. Eine Entscheidung läßt sich nur dann treffen, wenn auch der Phosphorsäurestoffwechsel geprüft ist. Das wird die Aufgabe von weiteren Untersuchungen sein.

Versuchsserie VIII.

Vollkommener Antagonismus der Wirkung tritt bei der Dehydrierung der Glycerin-Phosphorsäure unter der Einwirkung von Papaverin und Apomorphin in Erscheinung (Tabelle VIII). Papaverin beschleunigt die Dehydrierung in mittleren Concentrationen. Apomorphin dagegen hemmt sie. Hohe Concentrationen und starke Verdünnungen sind ohne merklichen Einfluß.

Tabelle VIII.

Versuchsansätze	Apomorphin Entfärbungszeiten in Minuten			Papaverin		
Kontrollversuch	72	78	64	21	21	24
1/10 000 000 000	60	72	53	24	23	27
1/1 000 000 000	65	75	56	19	21	24
1/100 000 000	73	90	68	16	17	22
1/10 000 000	75	96	72	15	15	20
1/1 000 000	74	98	72	15	16	19
1/100 000	80	102	89	20	19	19
1/10 000	71	85	82	22	21	23
1/1 000	68	73	74	23	24	27
Ausgewaschener Muskel	Zusatz: Glyzerin-Phosphorsäure					
Versuchstier: Kaninchen						

Zusammenfassung.

Es wurde die Stoffwechselwirkung von zwei Alkaloiden und zwar von Apomorphin und Papaverin mit der Methylenblaumethode geprüft. Die Giftempfindlichkeit von einzelnen fermentativen Vorgängen ist sehr verschieden.

Papaverin läßt den Abbau der Glukose und der Bernsteinsäure vollkommen unbeeinflußt, hemmt dagegen die Methylenblauentfärbung des Gewebes und speziell den Abbau der Milchsäure und des Glykogens sehr stark. Der Abbau der Glycerin-Phosphorsäure wird beschleunigt.

Die Apomorphinwirkung besteht einheitlich in einer Hemmung der Dehydrierungsvorgänge. Das gilt in ganz besonderem Maße für den Abbau der Hexose-Diphosphorsäure und des Glykogens, sowie der Glukose im Herzmuskel, während der Abbau der Glukose im Gehirn und der Glycerin-Phosphorsäure weit weniger in Mitleidenschaft gezogen wird.

Lebenslauf.

Am 6. Juli 1909 wurde ich in Ahlen Westf. Kreis Beckum als Sohn des Justizbezirksrevisors Wilhelm Pennekamp und seiner Ehefrau Emilie geb. Weber geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Städtische Realgymnasium. Ostern 1930 bestand ich nach der Versetzung meines Vaters nach Münster die Reifeprüfung am dortigen Städt. Realgymnasium. Darauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde und bestand am Ende des S.-S. 1931 die zahnärztliche Vorprüfung in Münster. Nach einem viersemestrigen klinischen Studium bestand ich im November 1933 das zahnmedizinische Staatsexamen in Münster.